

Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais

Oncobiologia

2016/17

Aula 4

Inês Rodrigues

igrodrigues@ualg.pt

Gab. 2.06 na ESSUAlg

Sumário

Bases Moleculares do Cancro

Regulação da Apoptose e do Ciclo celular

Genes associados ao cancro

Instabilidade genómica e Apoptose

Telomerase e o Cancro

Angiogénese e o Cancro

Bases Moleculares do Cancro

- As lesões celulares provocadas por mutações estão na base da carcinogénese
- Podem ser adquiridas através da ação de agentes ambientais (produtos químicos, radiações ou vírus) ou podem ser herdadas.
- No entanto nem todas as mutações são induzidas por factores ambientais ou genéticos, algumas podem ser espontâneas e estocásticas.

Bases Moleculares do Cancro

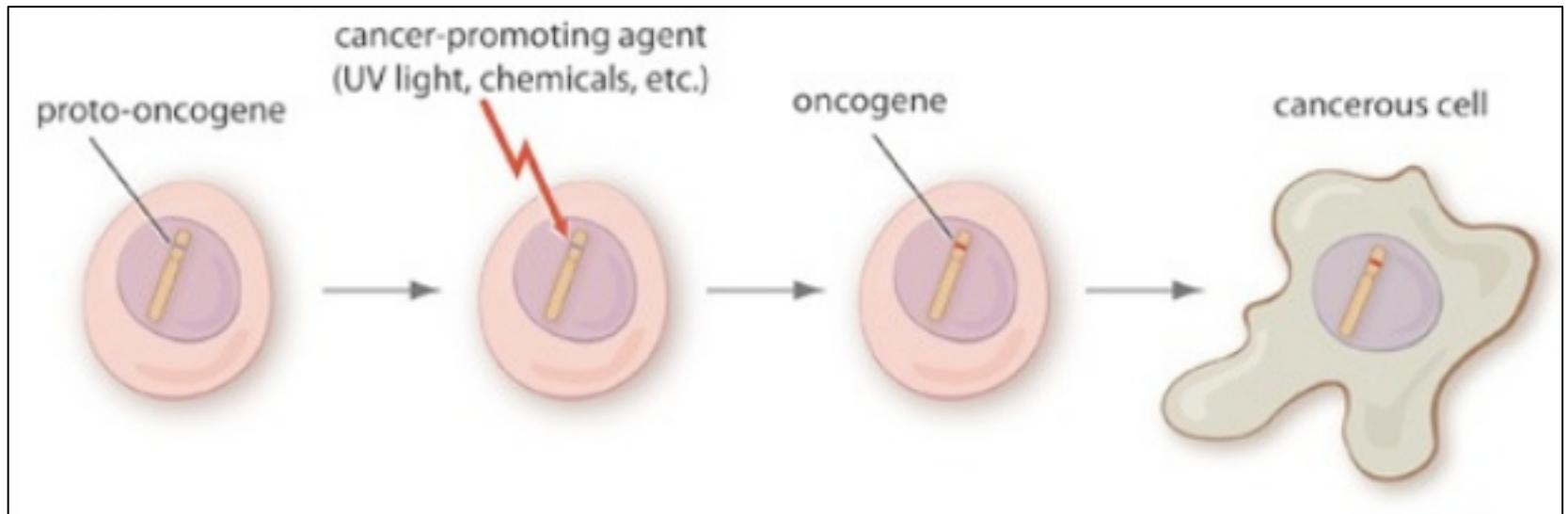
Um tumor é formado pela expansão clonal de uma única célula precursora (**monoclonal**) onde tenha ocorrido uma lesão genómica.

Os genes alvo de mutações no cancro são:

- 1) - Proto-oncogenes – Promotores do Crescimento Celular;**
- 2) - Genes Supressores de Tumores;**
- 3) - Genes Reguladores da Apoptose;**
- 4) - Genes Envolvidos na Reparação do DNA.**

Bases Moleculares do Cancro

- Os alelos mutantes de **proto-oncogenes** são **dominantes**, só por si podem transformar uma célula normal em tumoral.



Bases Moleculares do Cancro

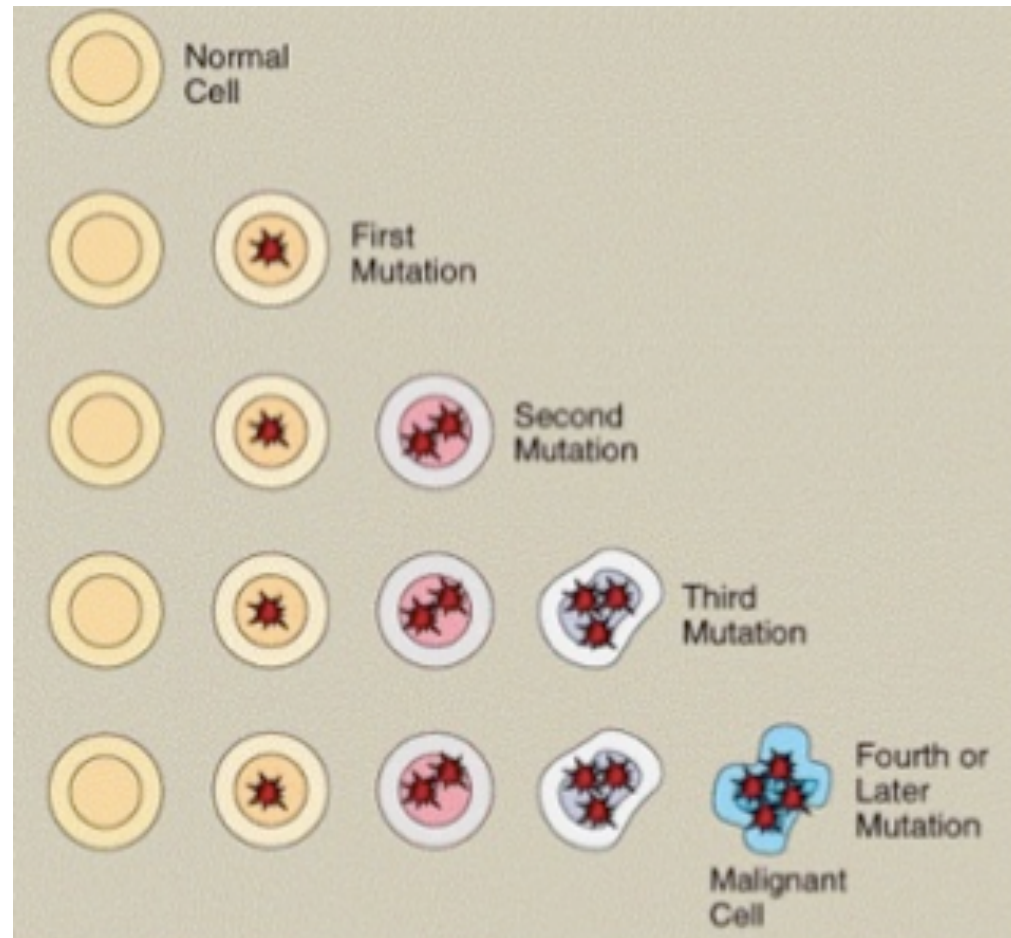
- Os **genes supressores de tumores são recessivos**, ambos os alelos devem estar mutados para que a transformação fenotípica ocorra.
- Os **genes que regulam a apoptose** podemos encontrar ambas as condições.
- Os **genes envolvidos na reparação do DNA** podem ter uma ação direta alterando a proliferação celular, ou indireta condicionando a capacidade dos organismos para inibir o crescimento celular ou regular a apoptose.

Bases Moleculares do Cancro

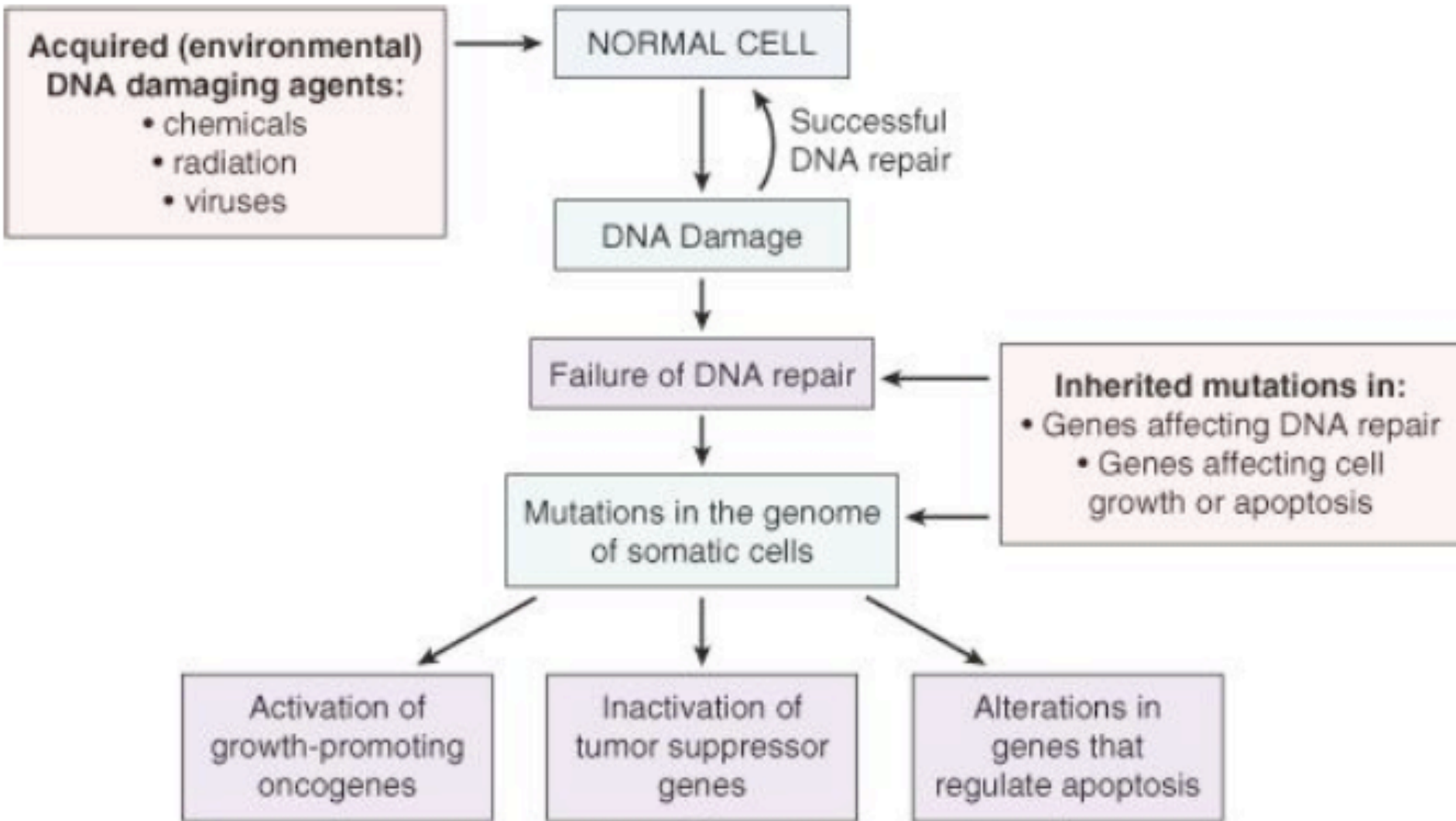
- ✓ As diferentes fases do cancro (crescimento excessivo, invasão local e metástases) são adquiridas de forma faseada -

Progressão Tumoral

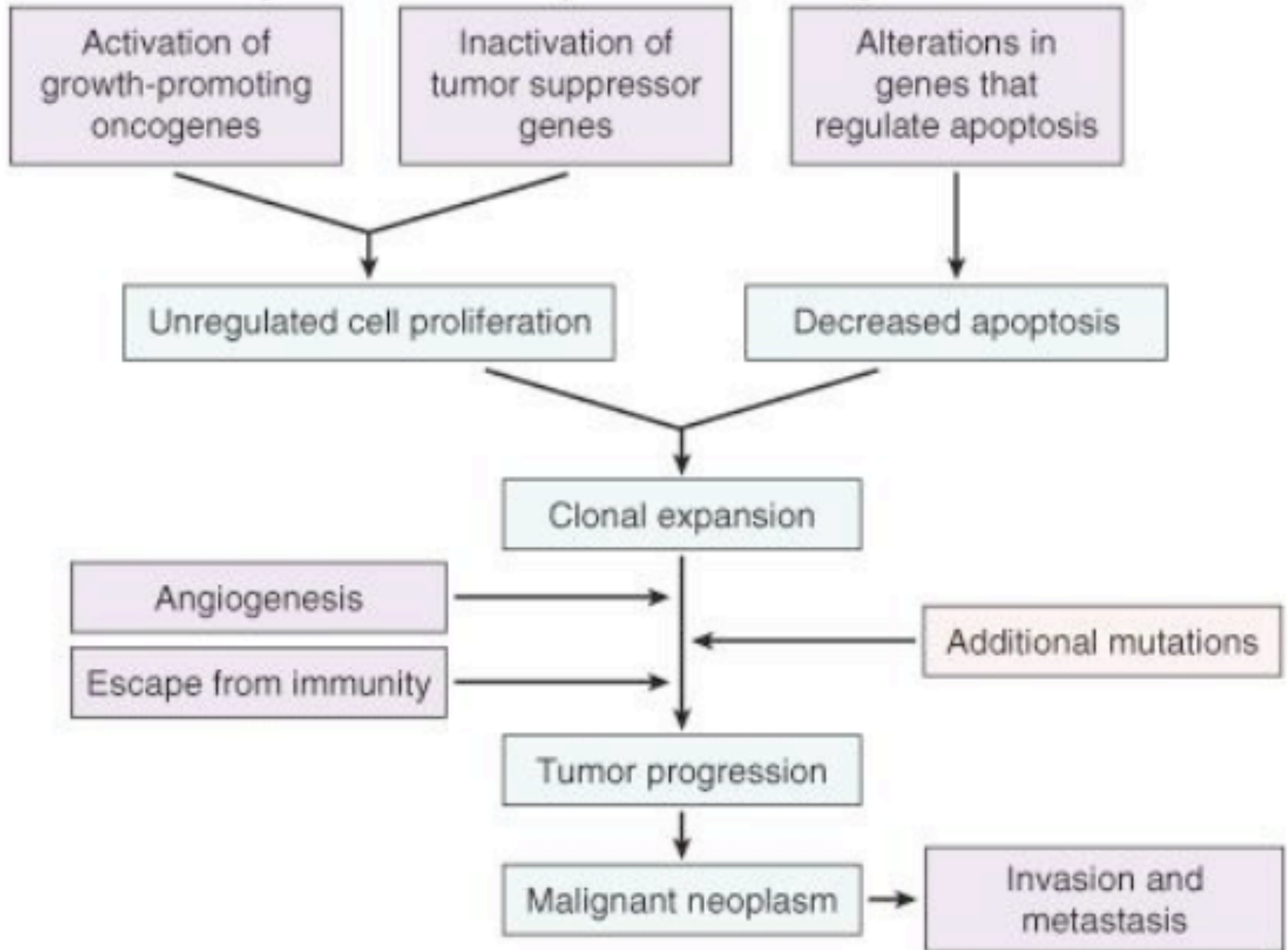
- ✓ Ao nível molecular, a progressão deve-se ao acumular de lesões no genoma, que pode ser favorecido por defeitos na reparação do DNA.



Bases Moleculares do Cancro



Bases Moleculares do Cancro



Bases Moleculares do Cancro

Alterações Essenciais para a Transformação Maligna

- **Auto-suficiência nos Sinais de Crescimento:** proliferação sem estímulos externos, geralmente como consequência da ativação de um ou mais oncogenes
- **Insensibilidade aos Sinais Inibitórios do Crescimento:** ausência de resposta às moléculas que inibem a proliferação de células normais, como TGF- β , e inibidores diretos da ciclina dependente de quinases;
- **Evasão da Apoptose,** os tumores podem ser resistentes à morte celular programada, como consequência da inativação do gene p53 ou outras alterações;

Bases Moleculares do Cancro

Alterações Essenciais para a Transformação Maligna

- **Defeitos na Reparação do DNA:** falhos na reparação de lesões no DNA
- **Potencial Replicativo Ilimitado:** Associada à manutenção do comprimento do telómero e função da telomerase;
- **Angiogénese Mantida:** Induzida por vários factores, sendo o mais importante o Factor de Crescimento Endotelial Vascular – VEGF;
- **Capacidade de Invadir e Metastizar:** dependem de processos que são intrínsecos à célula ou são iniciados por sinais a partir do tecido ambiente.

Bases Moleculares do Cancro

Regulação da Apoptose e do Ciclo Celular

Apoptose

Bases Moleculares do Cancro

Apoptose

- É um processo de morte celular programada
- A célula é alvo de processos bioquímicos que determinam o seu destino final
- Só acontece em organismos multicelulares
- A membrana nunca se rompe, pelo que não há invasão do espaço extracelular com restos celulares
- É um processo que ocorre numa célula individual, independentemente do tecido em que se encontre

Bases Moleculares do Cancro

Apoptose

Função biológica:

- Controla o número de células num organismo
- Elimina as células danificadas num tecido sem afectar as células vizinhas
- É um processo altamente regulado por cascatas de sinalização
- Encontra-se em equilíbrio com a mitose (ciclo celular) em tecidos adultos sãos

Bases Moleculares do Cancro

Apoptose

- É bastante importante na supressão de um tumor
- Quando ativada a tempo pode eliminar uma célula potencialmente cancerígena

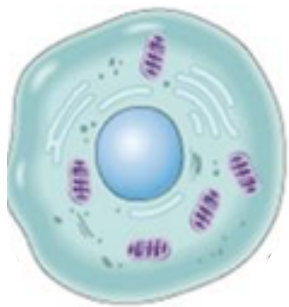
O equilíbrio entre o crescimento celular, a diferenciação e a apoptose afecta o número de células no corpo

A regulação aberrante destes processos leva ao desenvolvimento de tumores

Bases Moleculares do Cancro

Apoptose

Morte celular programada



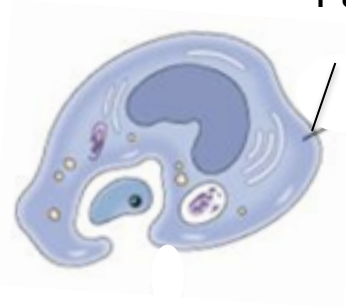
Célula Normal



Célula apoptótica



Corpos apoptóticos

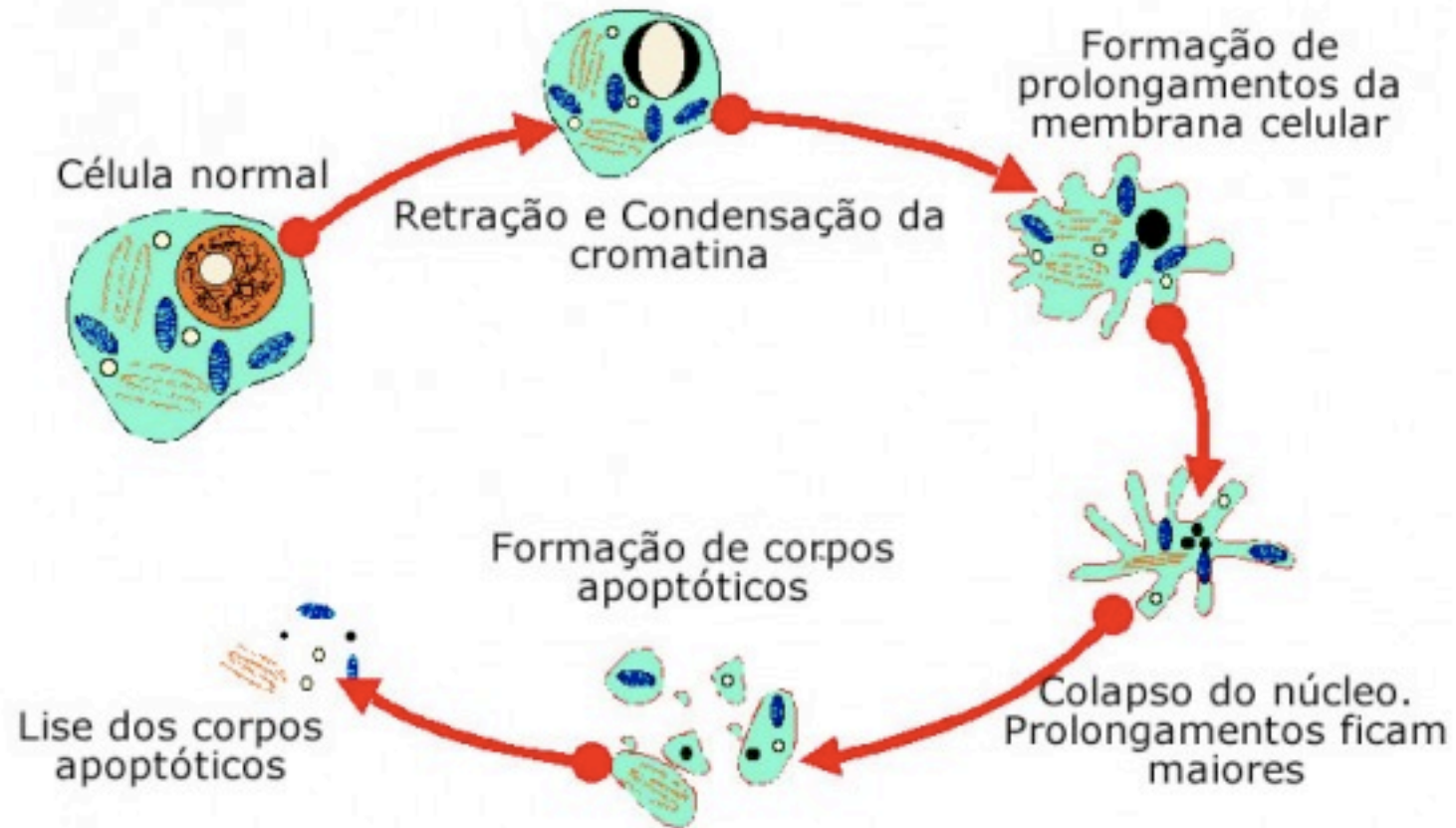


Fagócito

Fagocitose da célula apoptótica e dos fragmentos

Bases Moleculares do Cancro

Apoptose



Bases Moleculares do Cancro

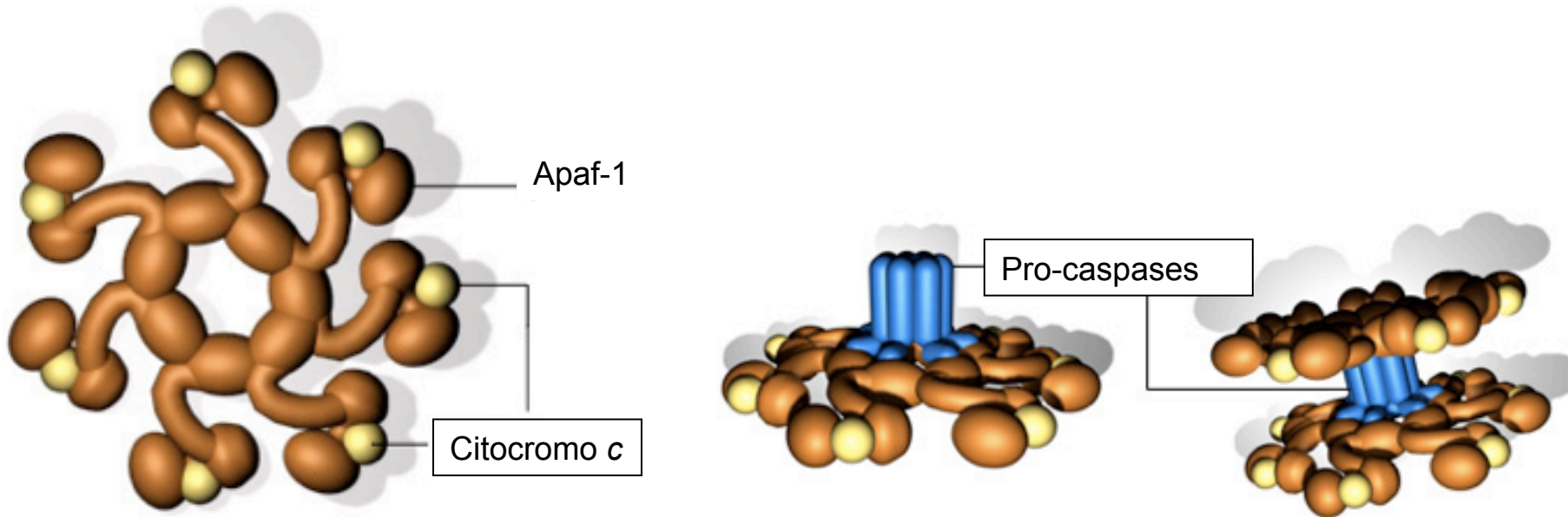
Apoptose

- O material genético é degradado, o que leva à condensação em glóbulos da cromatina
- A membrana celular limita estes glóbulos levando à produção de corpos apoptóticos
- A célula e os corpos apoptóticos são captados por células fagocíticas, as quais detectam na superfície da membrana celular moléculas de **fosfatil-serina**
- Estas moléculas encontram-se na parte interna da membrana em células normais, quando a célula entra num processo apoptótico são translocadas para a parte extra da membrana plasmática

Bases Moleculares do Cancro

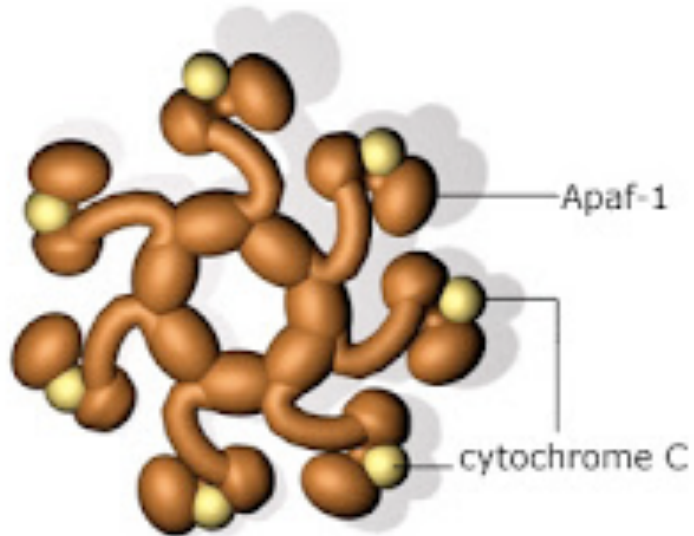
Apoptose

- As mitocôndrias são preservadas até ao final do processo.
- Desempenham um papel determinante neste processo, uma vez que promovem a libertação de proteínas pro-apotóticas que constituem o **apoptossoma**:

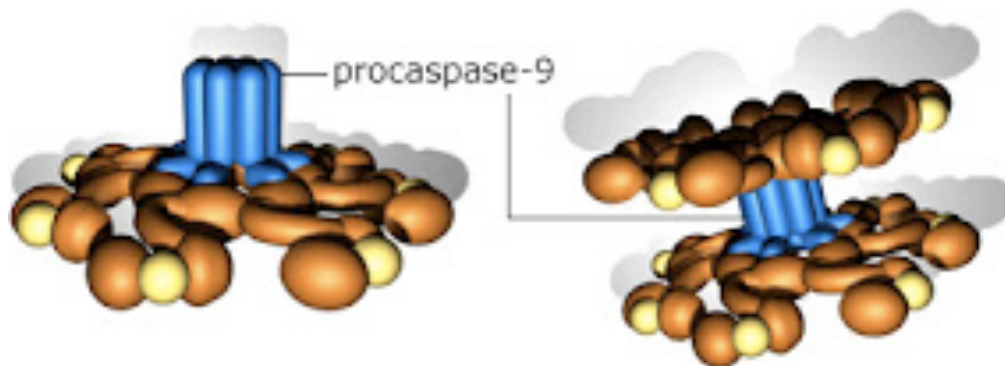


Apoptossoma

First stage of apoptosome formation



Recruitment of procaspase-9



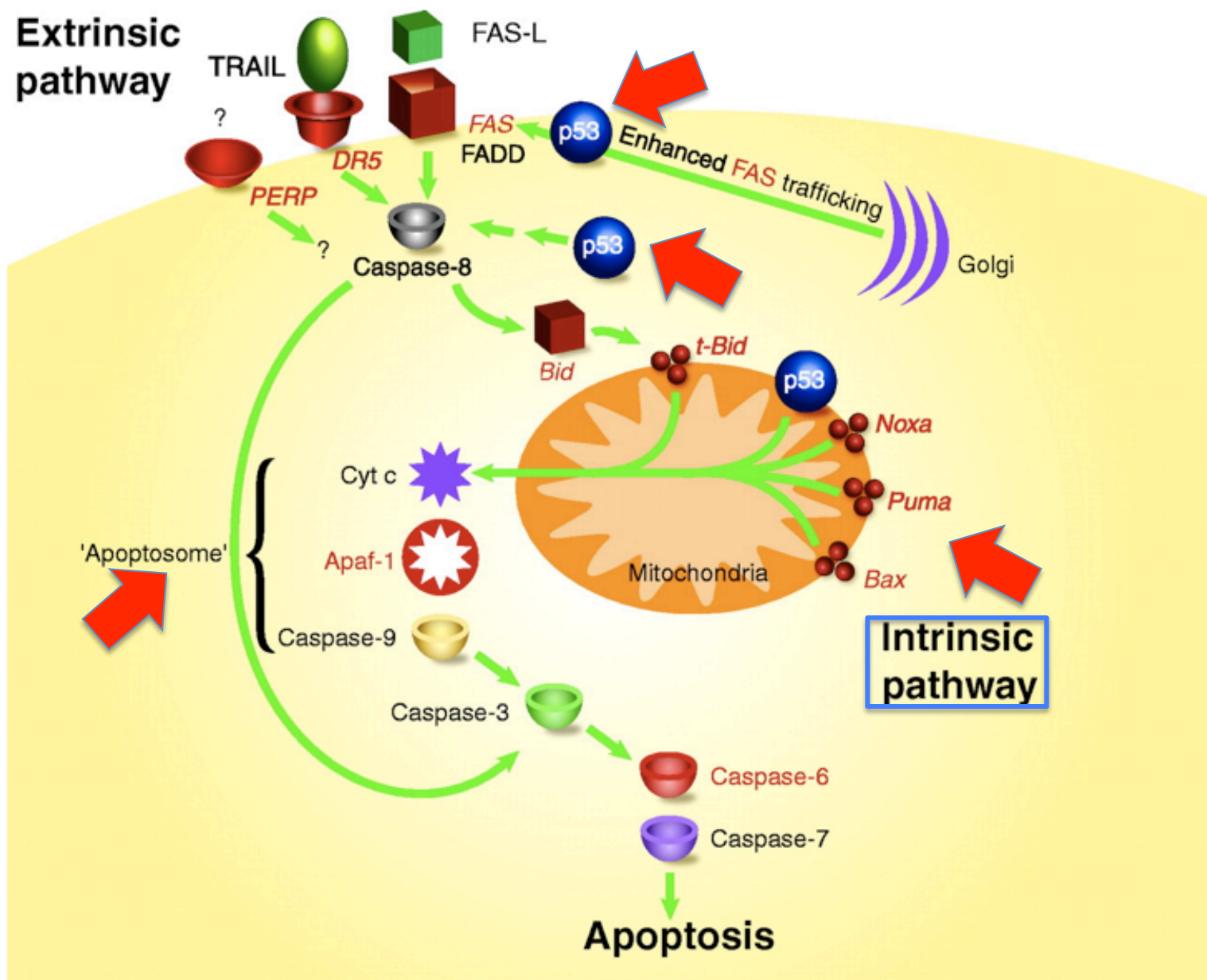
Caspase Activation

Caspases

- São proteases com base de cisteína (cysteine-aspartic-acid-protease)
- São inicialmente sintetizadas como *pró-caspases* inativas
- O apoptossoma é regulado pelo citocromo C e pela família de **proteínas bcl-2** (inibidor da apoptose).
- **CitC e o complexo Bax/Bcl-2** ativam a **caspase-9**
- Uma vez que a **caspase-9** é ativada e a célula verifica se é mesmo necessário a apoptose

Regulação da Apoptose: Proteína p53 – ativador de caspases

(Via Intrínseca vs Via Extrínseca)

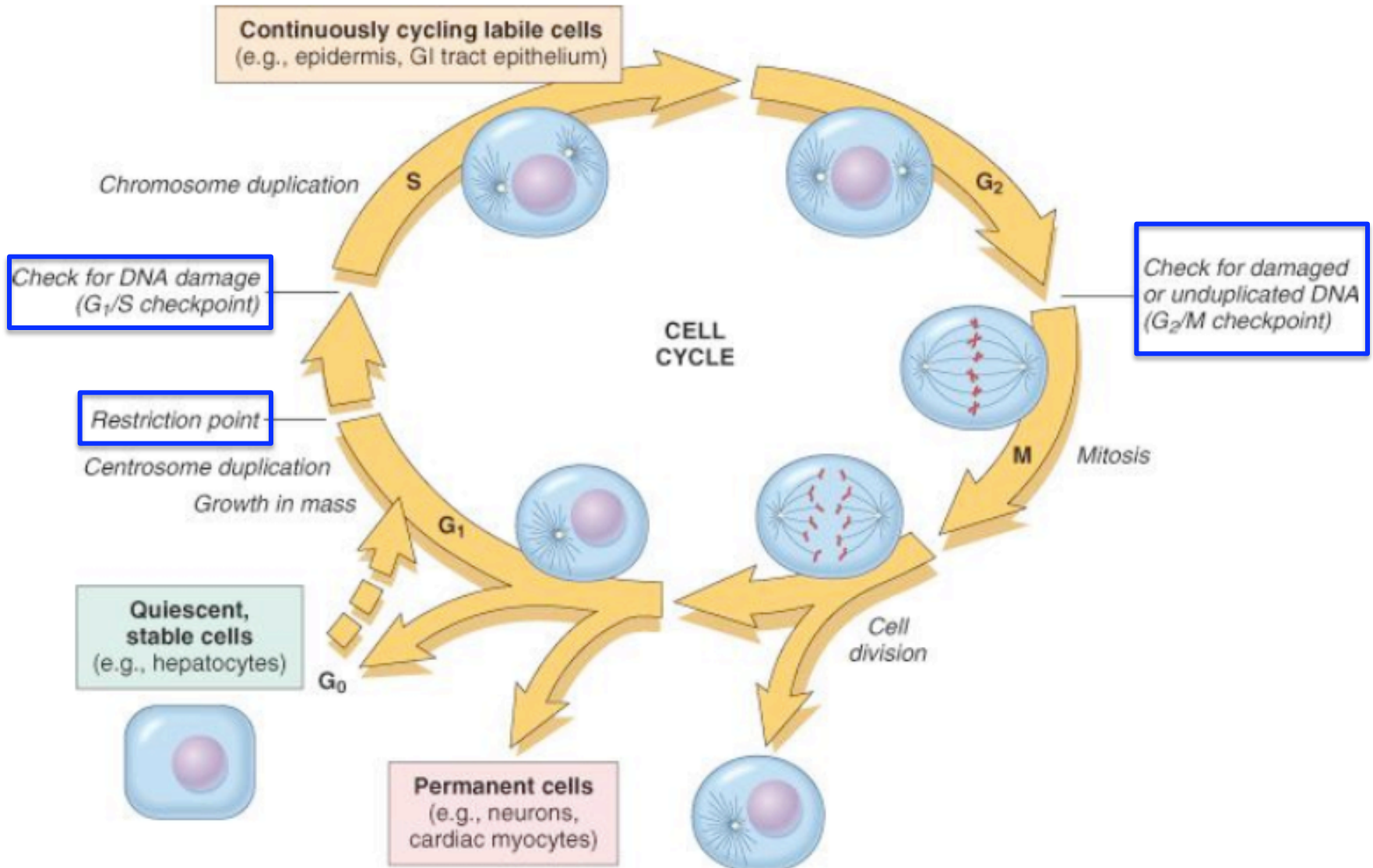


The end

Ciclo Celular

Bases Moleculares do Cancro

Ciclo celular



Bases Moleculares do Cancro

Reguladores do Ciclo celular

1. Ciclinas
 2. Quinases Dependentes de Ciclinas - CDKs
 3. Inibidores de Ciclinas e CDKs
- As **CDKs** conduzem o ciclo celular através da fosforilação das **proteínas-alvo críticas** que são exigidas para a progressão das células para a próxima fase do ciclo celular.
 - As **CDKs** são **expressas constitutivamente** durante o ciclo celular, mas numa forma **inativa.** São ativadas por fosforilação após a ligação a ciclinas.

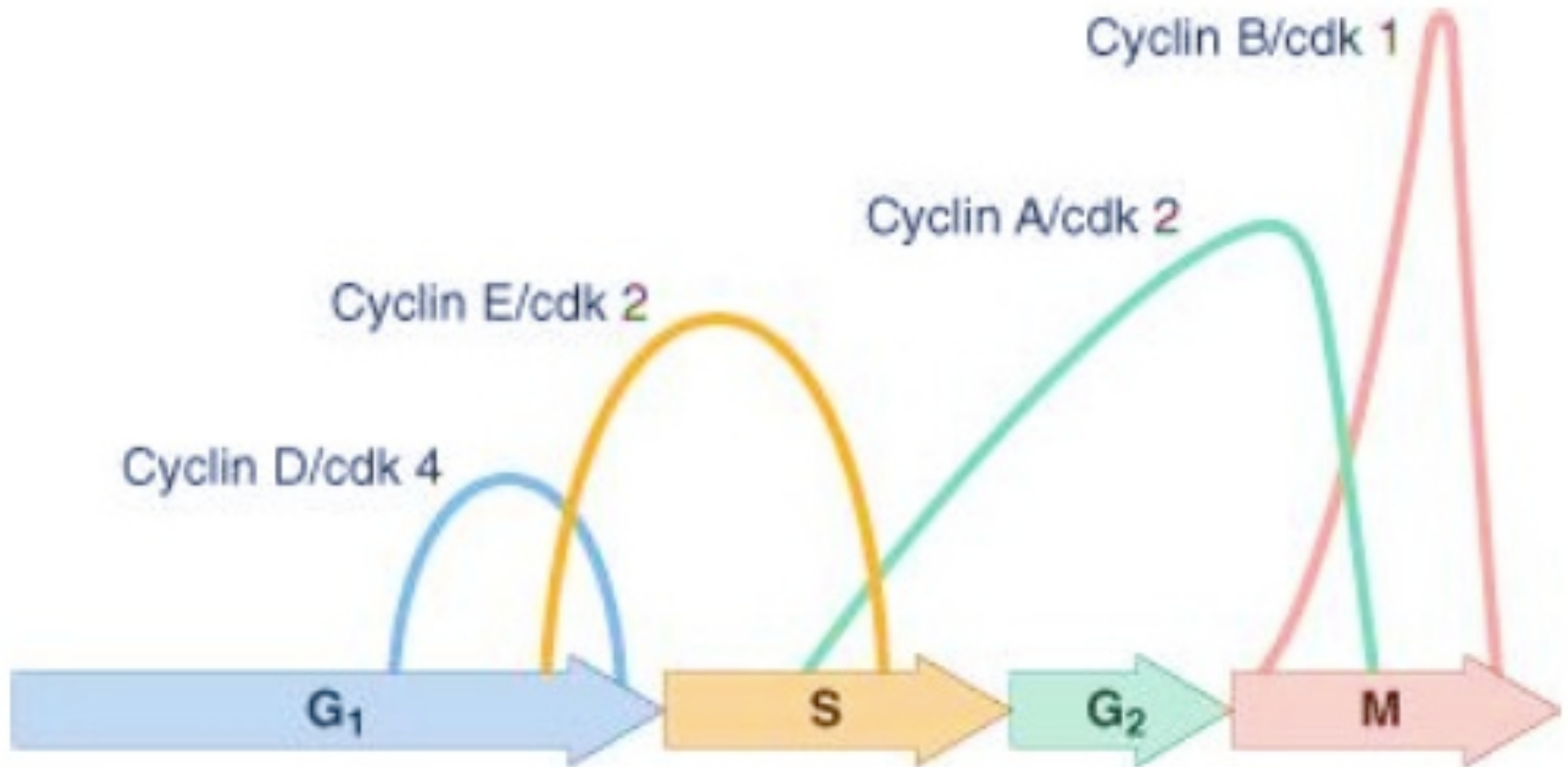
Bases Moleculares do Cancro

Reguladores do Ciclo celular

- As **ciclinas** são sintetizadas durante fases específicas do ciclo celular, e sua função é ativar as CDKs.
- Após a conclusão desta tarefa, os níveis de ciclina sofrem um declínio rápido.
- Mais de 15 ciclinas foram identificadas, no entanto as **Ciclinas D, E, A, B** são as que aparecem sequencialmente durante o ciclo celular e ligam-se a uma ou mais CDKs.

Bases Moleculares do Cancro

Reguladores do Ciclo celular



Ciclina D e Fosforilação do *Rb*

- A Ciclina D é a primeira ciclina a aumentar no ciclo celular
- Aparece na segunda metade da fase G1, não sendo detectável na fase S.
- A ciclina D liga-se a e ativa a CDK4, formando o complexo **Ciclina D-CDK4**.
- Este complexo tem um papel fundamental no ciclo celular por fosforilar a **Proteína do Retinoblastoma (*Rb*)**.

Ciclina D e Fosforilação do *Rb*

Rb (correções)

- Proteína supressora de tumor, que se encontra alterada em vários tipos de cancro: Retina, Pulmão, melanoma, próstata mama, entre outros.
- Funções: Inibição da progressão do ciclo celular antes da entrada em Mitose; Garante que a célula não entra em mitose se estar devidamente preparada. Desta forma Rb impede a proliferação celular, a sua inativação leva ao cancro.
- Rb pertence à família das proteínas *pocket*, cujos membros apresentam um bolso (*pocket*) para a união a outras proteínas.

Assim, por exemplo, se proteínas oncogénicas, tais como as produzidas por células infetadas com HPV cancerígeno, se unem a Rb, inativando-o aumenta o risco de aparição de cancro cervical.

Ciclina D e Fosforilação do *Rb*

Rb (correções)

Rb impede que as células com DNA danificado repliquem o seu DNA

Em concreto, Rb detém o ciclo celular entre G1 e S, através da inibição de fatores de transcrição da família E2F.

E2F ativado: ativa a transcrição de uma série de genes que induzem a célula a entrar na fase S.

E2F inativo: a célula permanece na fase G1

Quando Rb se une a E2F, este é inativado, de forma que Rb funciona como repressor da proliferação.

O Complexo Rb-E2F também produz a união de uma **desacetilase de histona (HDAC)** à cromatina, o que diminui a transcrição de fatores que promovem a entrada da célula em fase S, amplificando assim a inibição da síntese de DNA.

Ciclina D e Fosforilação do *Rb*

Rb (correções)

Rb Hipofosforilado:

É ativo e pode realizar a sua função de supressor de tumor, unindo-se a E2F, bloqueando a progressão do ciclo.

Rb Hiperfosforilado:

Ocorre quando é necessário que a célula se divida. Os complexos ciclina-CDK (ciclina D) fosforilam Rb, impedindo a sua atividade sobre E2F. Para que a célula não entre num novo processo de divisão, a fosfatase PP1 desfosforila Rb, ficando este hipofosforilado ativo sobre E2F.

Ciclina D e Fosforilação do *Rb*

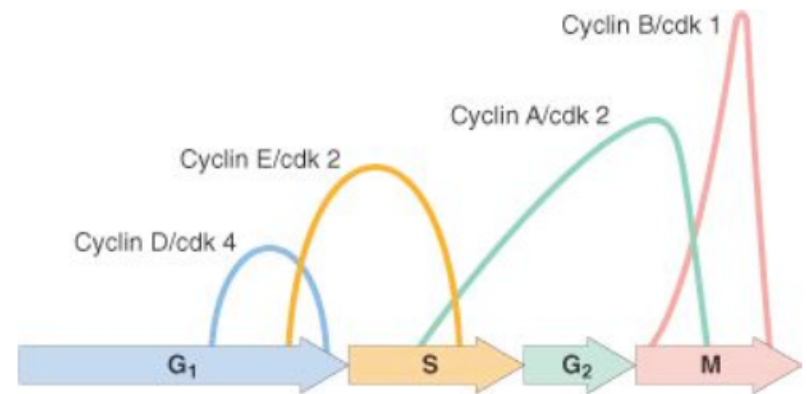
- A fosforilação do *Rb* é um botão liga-desliga para o ciclo celular
- No seu estado hipofosforilado, **ativo** o *Rb* impede que as células se repliquem por inativar o complexo proteico que contém o **Factor de Transcrição E2F**.
- ~~Quando *Rb* se encontra fosforilado, **E2F** é ativado o que leva à progressão do ciclo e à proliferação celular~~

Ciclina D e Fosforilação do *Rb*

- ~~*Rb* fosforilado~~ ~~recruta acetilase de histonas~~, uma enzima que ~~provoca a descompactação da cromatina~~, fazendo com que a ~~cromatina fique descompactada~~ (ativando a expressão genética)
- Desta forma são transcritos genes que codificam proteínas fundamentais para a transição para a fase S, nomeadamente: **Ciclina E, DNA Polimerases**, entre outros
- Durante a **fase M**, os grupos de fosfatos são removidos do *Rb* pelas fosfatases celulares, e desta forma *Rb* regressa ao estado hipofosforilado, **ativo, inibindo E2F**

Ciclo Celular no Ponto de Restrição G1/S - Ciclina E e CDK2

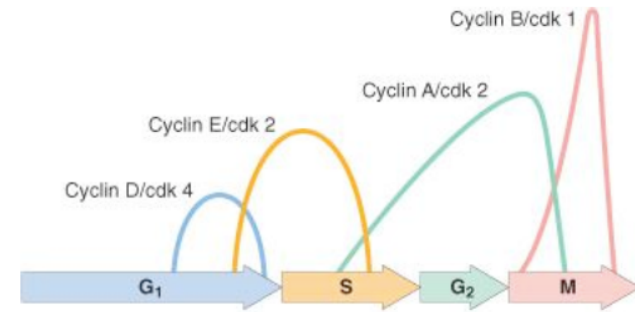
- A progressão entre da fase G1 para S envolve a formação de um complexo ativo entre a **Ciclina E e CDK2**.
- O **TF E2F ativo** aumenta a transcrição de **Ciclina E** e das polimerases necessárias para a replicação do DNA, estimulando a síntese do DNA.



Bases Moleculares do Cancro

Ponto de Transição G2/M -

Ciclina A - CDK2 & Ciclina B-CDK1

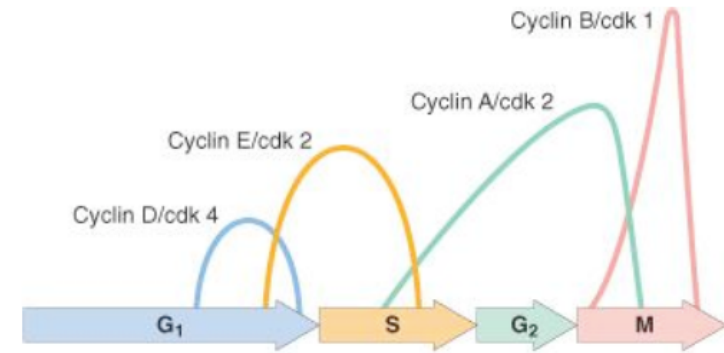


- Esta transição é iniciada pelo **E2F** e mediado pela transcrição da **Ciclina A**
- A Cilina A forma o complexo **Ciclina A - CDK2** que regula os eventos na profase mitótica.
- Seguidamente o complexo **Ciclina B-CDK1** assegura a propulsão do ciclo celular além da profase (metafase, anafase, telofase e citocinese)
- Este complexo é ativado pela **fosfatase CDC25** que começa a acumular-se no núcleo, no início profase.

Bases Moleculares do Cancro

Ponto de Transição G2/M -

Ciclina A - CDK2 & Ciclina B-CDK1



- A ativação do complexo **Ciclina B- CDK1** provoca a ruptura do invólucro nuclear e inicia a mitose.
- Complexos de CDKs com as **Ciclinas A e B** regulam alguns dos eventos críticos na transição G₂/M, tais como a diminuição da estabilidade dos microtúbulos, a separação dos centrossomas, e a condensação dos cromossomas.
- Sair da mitose requer a inativação do complexo **Ciclina B-CDK1**

Bases Moleculares do Cancro

Reguladores do Ciclo celular – Inibidores ciclina-CDK

- A atividade dos complexos Ciclina-CDK, é estreitamente regulada por inibidores, denominados Inibidores das CDK.

Existem duas classes principais de inibidores das CDK:

- Cip/Kip
- INK4/ARF
- A família Cip/Kip tem três componentes - p21, p27 e p57 - que se ligam aos complexos Ciclinas - CDKs, inativando-os.
- A ativação transcricional do p21 está sob o controle de p53, um gene supressor tumoral que está mutado numa grande proporção dos cancros

Bases Moleculares do Cancro

Reguladores do Ciclo celular

- O papel do p53 é o de vigiar o ciclo celular, ativando checkpoints que abrandam ou param o ciclo em células lesadas, podendo causar a apoptose em casos de lesões irreversíveis.
- A família **INK4a/ARF** codifica duas proteínas, **p16INK4a** e **p14ARF**, que bloqueiam o ciclo celular e agem como supressores de tumores.
- O **p16INK4a** concorre com **ciclina D** (antagonistas) para ligação a **CDK4** e inibe a capacidade do complexo Ciclina D-CDK4 complexo para fosforilar RB. Provocando assim a detenção do ciclo celular em G1.
- O gene do INK4a codifica um segundo produto, o **p14ARF**, que atua sobre o p53, ativando-o.

Bases Moleculares do Cancro

Reguladores do Ciclo celular - *Checkpoints*

checkpoint G1/S

Impede a replicação de células que têm defeitos no DNA, impedindo a transmissão de mutações cromossómicas à células descendentes

checkpoint G2/M

Controla a replicação do DNA e verifica se a célula pode iniciar com segurança a mitose e a separação das cromátídeos homólogos.

Bases Moleculares do Cancro

Reguladores do Ciclo celular - *Checkpoints*

- Para funcionar corretamente, os *checkpoints* exigem sensores de lesão no DNA, transdutores de sinal, e efetores moleculares.
- Os sensores e transdutores de lesões do DNA parecem ser semelhantes para o G1/S e G2/M.
- A detenção do ciclo celular em G2/M envolve tanto mecanismos dependentes do p53 como independentes.

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro

Bases Moleculares do Cancro

Etapas da Proliferação Celular Normal :

1. Ligação de um **factor de crescimento** ao seu **receptor** específico geralmente localizados sobre a membrana celular;
2. Ativação transitória e limitada do receptor do factor de crescimento o que ativa várias proteínas **transdutores de sinal**;
3. Transmissão do sinal através do citosol para o núcleo através de **moléculas 'mensageiras'** ou pela ativação direta de moléculas que ativam a transcrição;

Bases Moleculares do Cancro

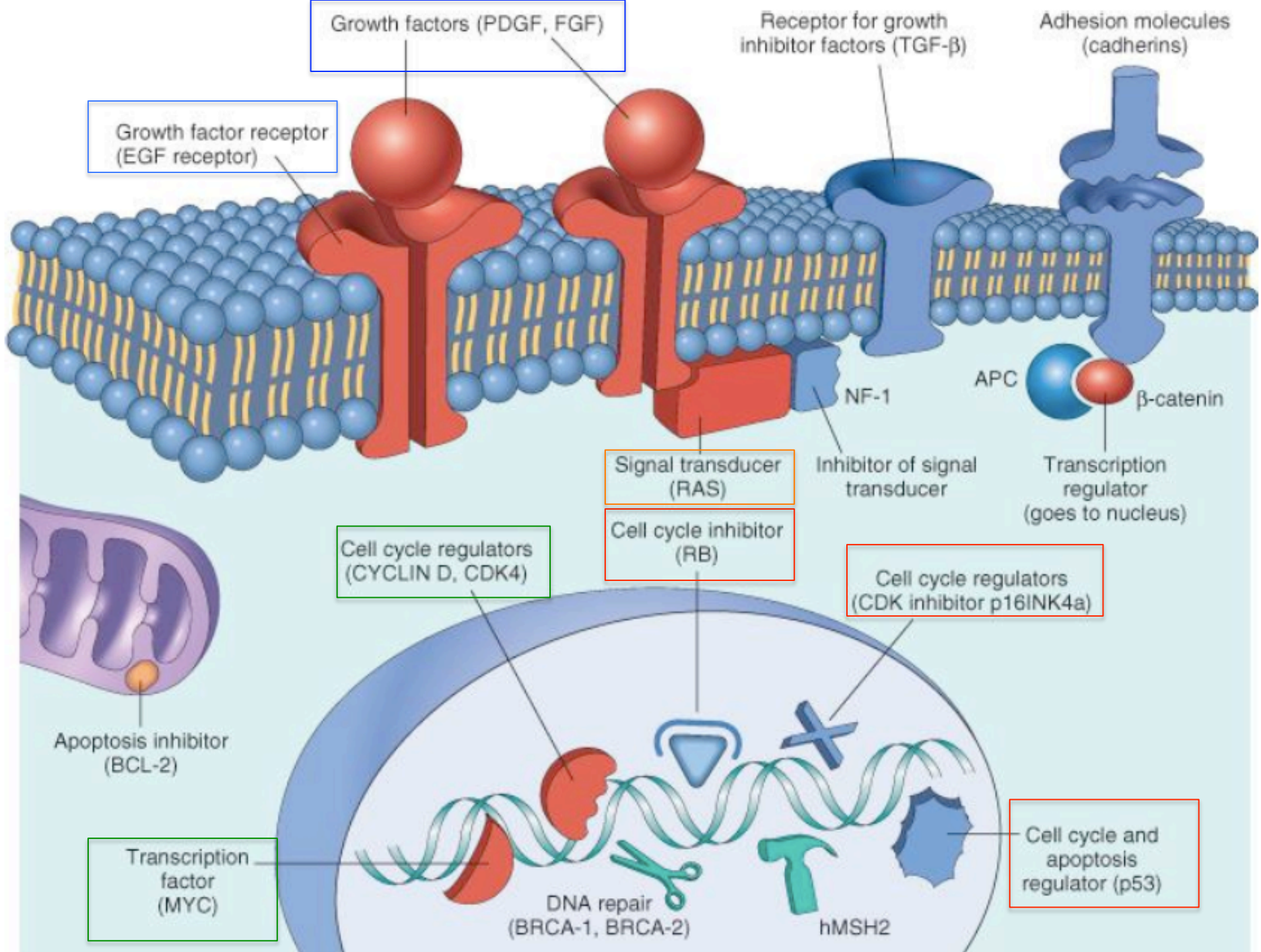
Etapas da Proliferação Celular Normal :

4. Indução e ativação de **factores de transcrição** que ativam e regulam o início da transcrição do DNA;
5. Transcrição seletiva de **ativadores, reguladores e inibidores do ciclo celular**
6. Entrada e a progressão da célula no ciclo celular

Bases Moleculares do Cancro

Elementos da Proliferação Celular:

1. Factores de crescimento
2. Receptores de Factores de Crescimento
3. Receptores de inibidores de factores de crescimento
4. Moléculas de adesão
5. Reguladores do ciclo celular (ativadores e inibidores)
6. Transdutores de sinal
7. Inibidores do ciclo celular
8. Inibidores dos transdutores de sinal
9. Fatores de transcrição
10. Reguladores de transcrição (ativadores e inibidores)
11. Reguladores da apoptose (ativadores e inibidores)



Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro - Oncogenes

- Resultam da mutação de **proto-oncogenes**, que promovem o crescimento celular em células normais.
- Podem funcionar como factores de crescimento ligantes ou receptores, transdutores de sinal ou factores de transcrição
- Os **Oncogenes** promovem o crescimento celular em células neoplásicas autónomas na **ausência de sinais reguladores**.
- A produção de oncoproteínas nas células transformadas torna-se constitutiva, ou seja, encontra-se permanentemente ativa e não dependente de factores de crescimento ou outros sinais externos.

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro - Oncogenes

1. Factores de Crescimento

Promovem a proliferação celular

Podem ser afetados por produtos de outros oncogenes como por exemplo por proteínas transdutoras de sinal (i.e. *ras*)

Exemplo:

Oncogene *sis*

Codifica para a cadeia beta do PDGF e encontra-se sobre-expressado em muitos tipos de cancro

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro - Oncogenes

2. Receptores de Factores de Crescimento

- São proteínas transmembranares com um domínio externo ligando-obrigatório e um domínio citoplasmático tirosina -quinase.
- Nas formas normais a quinase é transitoriamente ativada pela ligação de factores de crescimento, seguindo-se rapidamente uma dimerização do receptor e fosforilação de vários substratos da cascata de sinalização.
- A oncogénese associada a estas alterações envolve a constitutiva dimerização e ativação do factor de crescimento.
- Assim, os receptores mutantes emitem sinais de crescimento de forma contínua para a célula.

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Oncogenes

3. Proteínas Transdutoras de Sinal

- A maioria destas proteínas estão estrategicamente localizadas no **folheto interno da membrana plasmática**
- Recebem sinais provenientes do exterior da célula e transmitem-nos ao núcleo da célula.
- O melhor e mais bem estudado exemplo de uma oncoproteínas transdutora de sinal é a **RAS** pertencente à família das Proteínas Acopladas ao GTP.
-

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Oncogenes

3. Proteínas Transdutoras de Sinal

Proteínas *Ras*

- São pequenas *GTPases*
- Estão envolvidas na transdução de sinais celulares
- Regulam inúmeros processos relacionados com o crescimento e comportamento celular.
- Mutações no gene *Ras* encontram-se maioritariamente em pacientes de cancro de pulmão, pâncreas e cólon (30% dos casos)

Bases Moleculares do Cancro

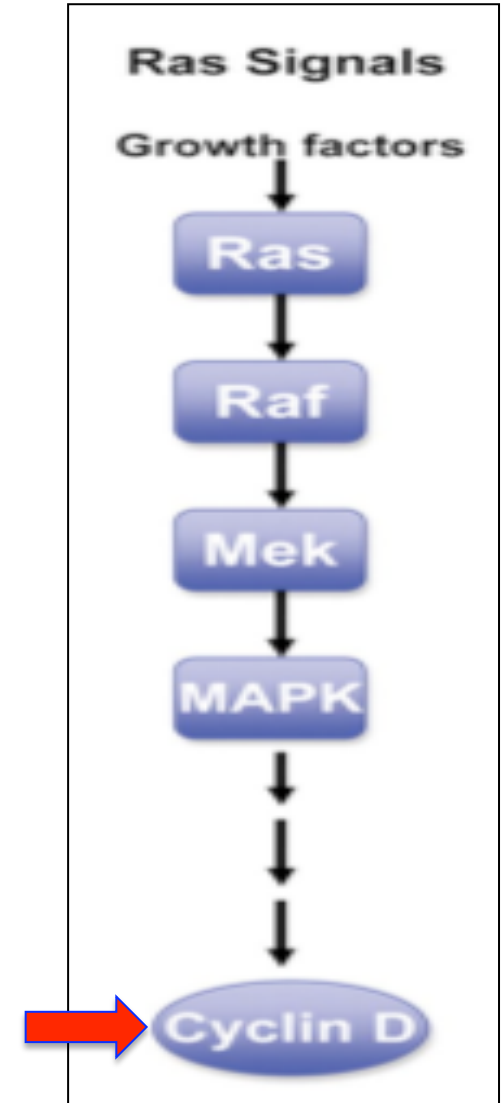
Principais Genes associados ao Cancro – Oncogenes

3. Proteínas Transdutoras de Sinal

Proteínas *Ras*

Esta proteína está envolvida na proliferação e sobrevivência celular:

- Integridade do citoesqueleto
- Proliferação celular
- Adesão celular
- Apoptose
- Migração celular



Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Oncogenes

4. Factores de Transcrição

- Ativam e regulam a transcrição de proteínas essenciais à entrada da célula no ciclo celular
- Ligam-se diretamente ao DNA em sítios específicos para ativar a transcrição de genes adjacentes

Exemplos:

Genes MYC, MYB, JUN e FOS

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Oncogenes

4. Factores de Transcrição

Oncogene *MYC*

- ✓ No seu estado normal é expresso em praticamente todas as células eucarióticas e pertencem aos genes de resposta precoce, que são rapidamente induzidas quando células quiescentes recebem um sinal de fractura.
- ✓ No entanto, o leque de atividades atribuídas ao *MYC* é muito amplo e inclui a acetilação de histonas, redução da adesão celular e aumento da motilidade celular, aumento da síntese proteica e diminuição da atividade catabólica.

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Oncogenes

4. Factores de Transcrição

Oncogene *MYC*

- ✓ A expressão constitutiva e a sobreexpressão da proteína *MYC* são habitualmente encontrados em tumores.
- ✓ Isto pode levar a uma sustentada transcrição de genes alvo críticos e posterior transformação neoplásica.
- ✓ A desregulação da expressão de *MYC* resultante da translocação do gene ocorre no Linfoma de Burkitt (linfocitos B)

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

- O crescimento das células tem de ser controlado por muitos sinais externos para manter um estado estável - homeostase.
- Uma falha na inibição do crescimento é uma das alterações fundamentais no processo de carcinogénese.
- As proteínas que se aplicam **limitações à proliferação celular** são produtos de **genes supressores tumorais**.
- A perda de função destes genes é um evento chave em muitos, possivelmente todos, os tumores humanos.

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

- Têm a função de parar o crescimento e a divisão celular, de forma a evitar o desenvolvimento de cancro
- Protegem a célula quando o seu genoma se encontra danificado. A célula pode entrar num estado aquiescente ou em apoptose
- Podem reprimir a expressão de determinados oncogenes
- Podem ser silenciados por metilação de ADN (silenciamento epigenético)

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

Mutações em genes supressores de tumor:

- Produzem proteínas alteradas com perda de função
- O efeito da mutação é recessivo
- Podem ocorrer devido a síndromes hereditários ou aquisição de mutações somáticas (factores externos)
- Ocorre a ativação de oncogenes associada a uma diminuição na expressão de genes supressores de tumor → cancro

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

Gene p53

- Primeiro gene supressor de tumor identificado
- Envolvido em rotas de sinalização celular
- “Guardião do genoma”: desencadeia um mecanismo de supressão do crescimento celular descontrolado
- Este gene encontra-se mutado na **grande maioria dos cancros**

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

Gene p53

Codifica para um factor de transcrição → ativa a transcrição genética.

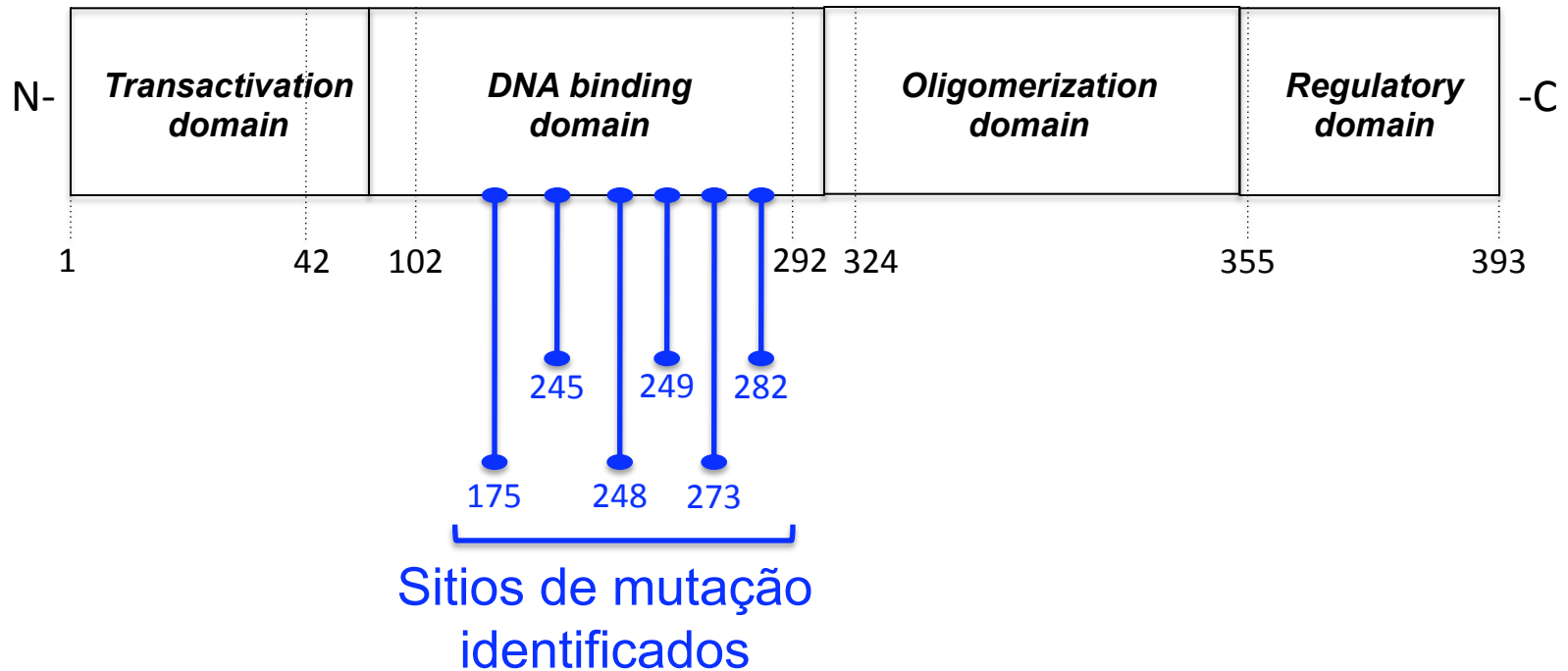
Proteína com 4 domínios:

- 1.Domínio de **transactivação** (ativação proteica)
- 2.Domínio de **ligação ao DNA** (liga-se ao promotor de um gene activando-o)
- 3.Domínio de **Oligomerização** (ativação imediata da apoptose)
- 4.Domínio de **ligação a proteínas** de regulação (liga-se ao domínio de transactivação de outras proteínas, activando-as)

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

p53



- Mutações no domínio de ligação ao DNA
- Estas mutações resultam numa perda de função da proteína

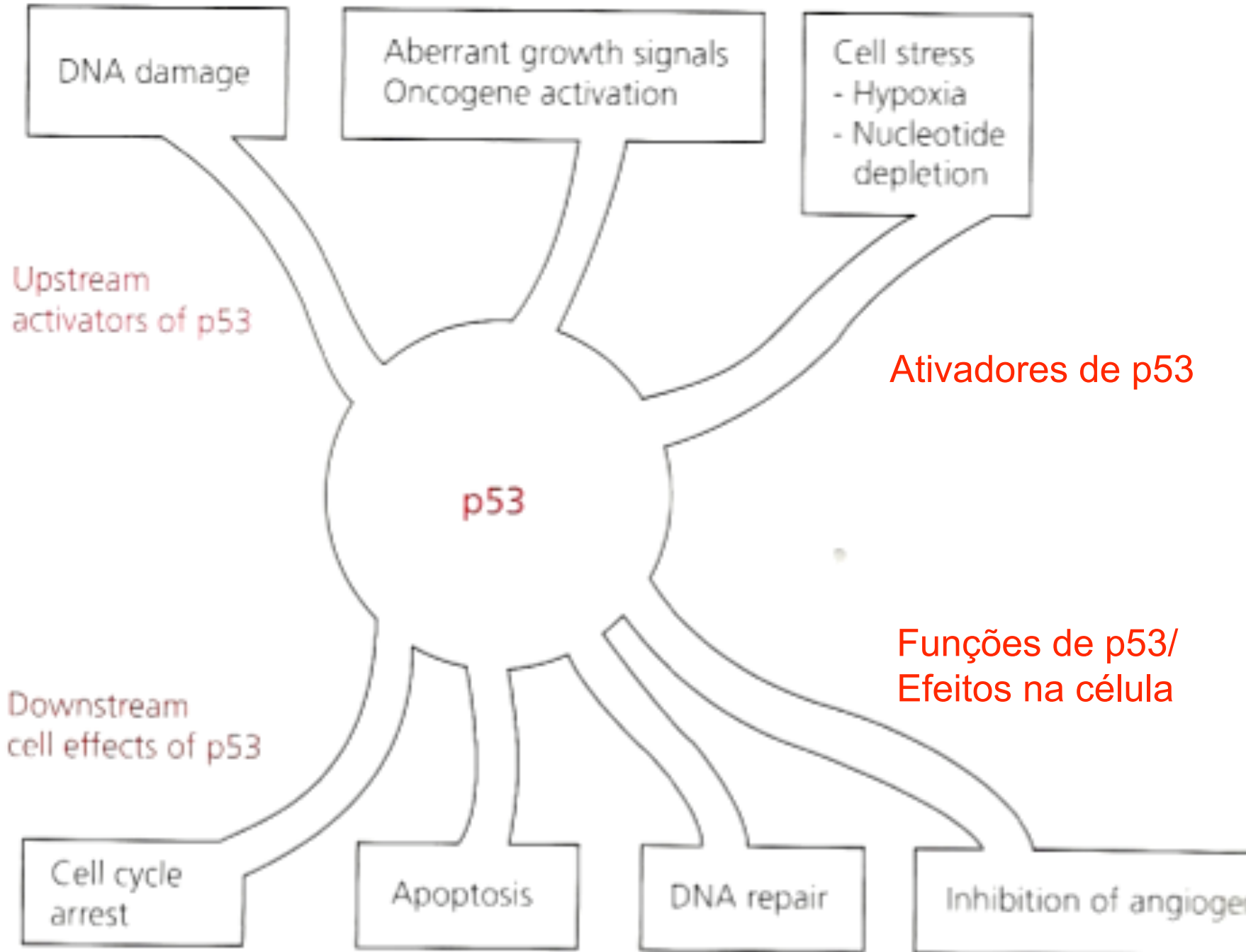
Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

Funções de p53:

- **Detém o ciclo celular** ao ativar a cascata de sinalização da **apoptose**, evitando a propagação de células mutadas
- **Reparação de DNA** mutado, evitando a propagação de células mutadas
- **Inibição de angiogenese**: evita o desenvolvimento de novos capilares sanguíneos
- **Redução do stress oxidativo celular**: evita mutações e a deterioração da cadeia de DNA

p53



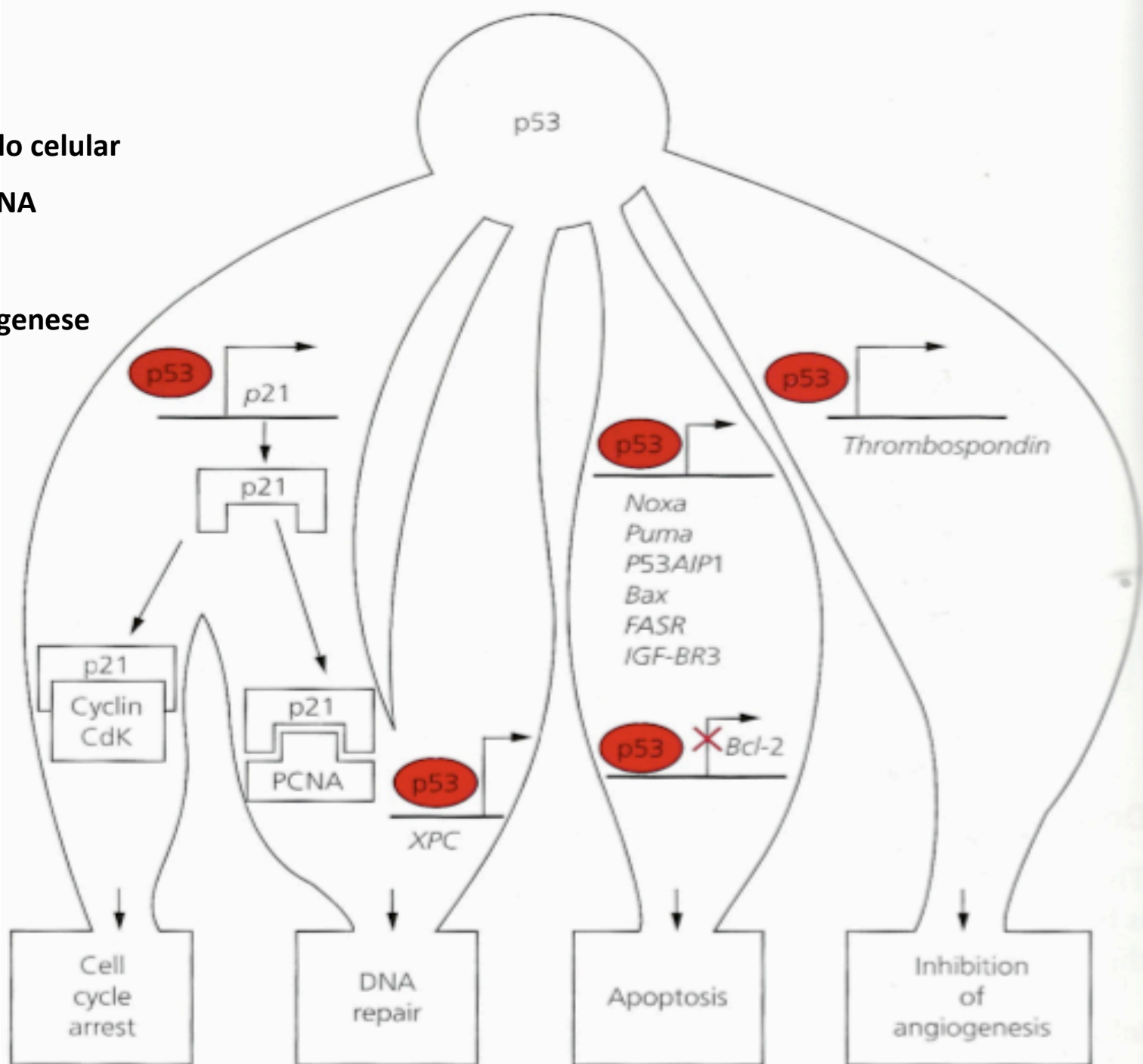
Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

Funções de p53: Ativação da transcrição genes:

- Genes que promovem a interrupção do ciclo celular: *p21*, pára o ciclo celular na fase G1 unindo-se à ciclina E
- Genes que promovem a reparação do DNA: *p21*, através da sua ligação com *PCNA* (*co-factor de DNA polimerase*) e *XPC* (reconhece e repára DNA danificado)
- Genes que promovem a apoptose: *puma*, através da regulação negativa sobre *bcl-2* (inibidor de apoptose).
- Inibição de angiogenese: *Thrombospondin* (proteínas com função anti-angiogénica).
- Genes antioxidantes: *sestrins* (gene antioxidante).

Funções de p53

1. Detenção do ciclo celular
2. Reparação de DNA
3. Apoptose
4. Inibição de angiogênese



Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

Funções de p53: Redução do stress oxidativo

- p53 ativa genes antioxidantes o que faz diminuir o stress oxidativo, através da eliminação de ROS (*reactive oxygen species*) numa célula
- ROS, são moléculas quimicamente ativas que contem oxigénio
- Estas moléculas são capazes de modificar cerca de 20 000 bases de DNA numa célula, por dia

ROS são originados por agressões celulares externas:

Químicos: Benzeno, hidrocarbonos (tabaco), éter, arsénio, níquel, crómio

Radiações: Radiações UV, raios-X, raios gama

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

complexo APC/ β -Catenina

- Todos os indivíduos que nascem com um alelo mutante (*APC^{mu}*) irão desenvolver milhares de pólipos adenomatosos no cólon durante a sua adolescência ou por volta dos 20 anos

Polipose Adenomatosa Familiar

- Um ou mais destes pólipos sofre uma mutação no outro alelo de APC dando origem ao cancro
- A função da proteína **APC** é o de diminuir a expressão da **β -catenina**

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

APC/ β -Catenina

- Na ausência de sinalização **WNT** (fator de crescimento) **APC** causa a **degradação de β -catenina**, impedindo a sua acumulação no citoplasma.
- A **inativação do gene APC** leva ao aumento dos níveis celulares de **β -catenina**, que, por sua vez, são translocados para o núcleo
 - A célula comporta-se como se ela estivesse sob contínua ação da sinalização WNT, em crescimento/proliferação
- No núcleo da célula, a β -catenina forma um complexo com o TCF, um factor de transcrição que regula a proliferação celular, **aumentando a transcrição do *C-MYC*, *Ciclina D1* e outros genes.**

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro – Genes Supressores de Tumor

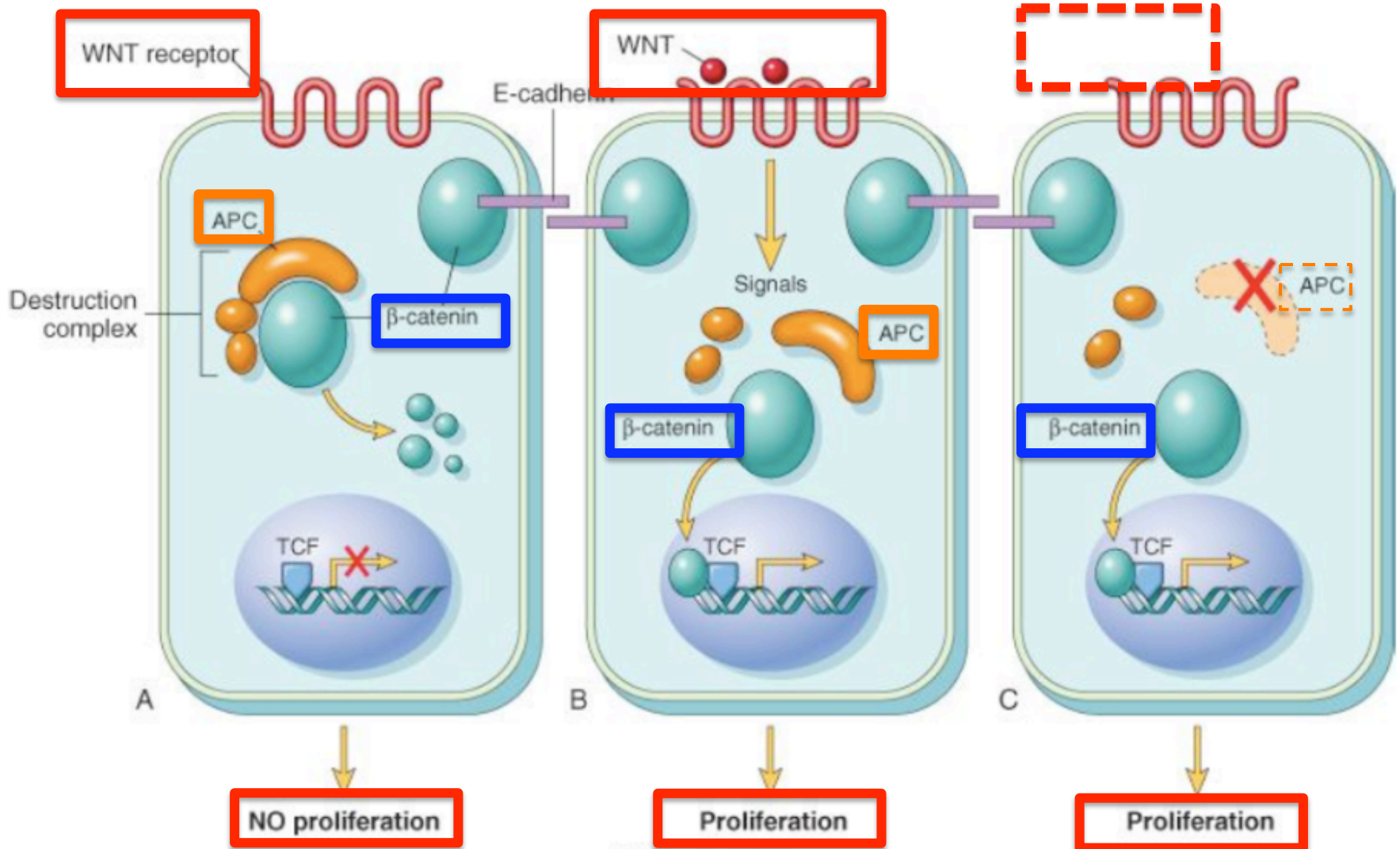


Fig. 9 - Papel do APC na Estabilidade e Actividade da β -Catenina

Bases Moleculares do Cancro

Principais Genes associados ao Cancro - Evasão e Apoptose

- O acumular de células neoplásicas pode ocorrer não apenas pela ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores tumorais, mas também por mutações nos genes que regulam apoptose.
- Os primeiros sinais de apoptose são transmitidos às mitocôndrias que regulam o processo através da expressão de proteínas da **família BCL-2**
- Existem outros genes associados ao cancro que também estão intimamente relacionados com a apoptose: ***p53*** e ***MYC***.
- Se a atividade apoptótica do cancro é reduzida é também reduzida a resposta a quimioterapia

Bases Moleculares do Cancro

Reparação dos Defeitos no DNA e Instabilidade Genómica

Limitação do Potencial Replicativo: Telomerase

Bases Moleculares do Cancro

Reparação dos Defeitos no DNA e Instabilidade Genómica

- Capacidade natural das células repararem as lesões no DNA evitando mutações nos genes que regulam o crescimento celular e a apoptose.
- Alterações resultantes de erros que ocorrem espontaneamente durante a replicação do DNA.

Bases Moleculares do Cancro

Reparação dos Defeitos no DNA e Instabilidade Genómica

- Mutações herdadas nos genes responsáveis pela reparação do DNA origina situações de transformação neoplásica facilitada – síndromes de instabilidade genómica.
- Frequentemente são encontradas alterações nos mecanismos de reparação do DNA em tumores humanos esporádicos.
- A mutação de genes de reparação do DNA permite a propagação de outras mutações em outros genes durante a divisão celular.

Bases Moleculares do Cancro

Reparação dos Defeitos no DNA e Instabilidade Genómica

Exemplos:

Síndrome do Carcinoma Hereditário Não-Polipóide,

tumor familiar do cólon. Resulta de uma mutação nos genes de *mismatch repair*, originando tumores precoces em indivíduos portadores desta mutação.

Xeroderma Pigmentoso

mutações herdadas nos genes responsáveis pela reparação do DNA, tendo estes indivíduos um risco aumentado de desenvolver carcinoma da pele quando em contacto com a radiação UV.

Bases Moleculares do Cancro

Reparação dos Defeitos no DNA e Instabilidade Genómica

Exemplos:

Genes **BRCA-1** e **BRCA-2**: Reparação de erros durante a recombinação homóloga. Desempenha um papel importante ao nível do checkpoint G1/S, particularmente na reparação de quebras na cadeia duplas do DNA.

A mutação neste gene possa ser um condição para o aumento do risco de desenvolver carcinoma da mama e do ovário.

Bases Moleculares do Cancro

Limitação do Potencial Replicativo: Telomerase

- Após um determinado número de divisões, as células normais tornam-se presas num estado terminal em que não ocorrem mais divisões: **senescência replicativa**.
- Em cada divisão celular há o encurtamento dos **telómeros**, nas extremidades do cromossomas.

Bases Moleculares do Cancro

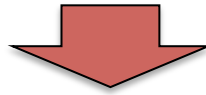
Limitação do Potencial Replicativo: Telomerase

- Os telómeros encurtados para além de um certo ponto, perdem a sua função e é ativado um ciclo de controlo dependente de **p53** que bloqueia a proliferação ou ativa a apoptose.
- Nas células das linhas germinativas o encurtamento dos telómeros é impedido pela atividade da enzima **telomerase**
- A telomerase previne o encurtamento dos telómeros através da síntese de DNA repetitivo
- Estas células têm a capacidade de se auto-replicar extensivamente

Bases Moleculares do Cancro

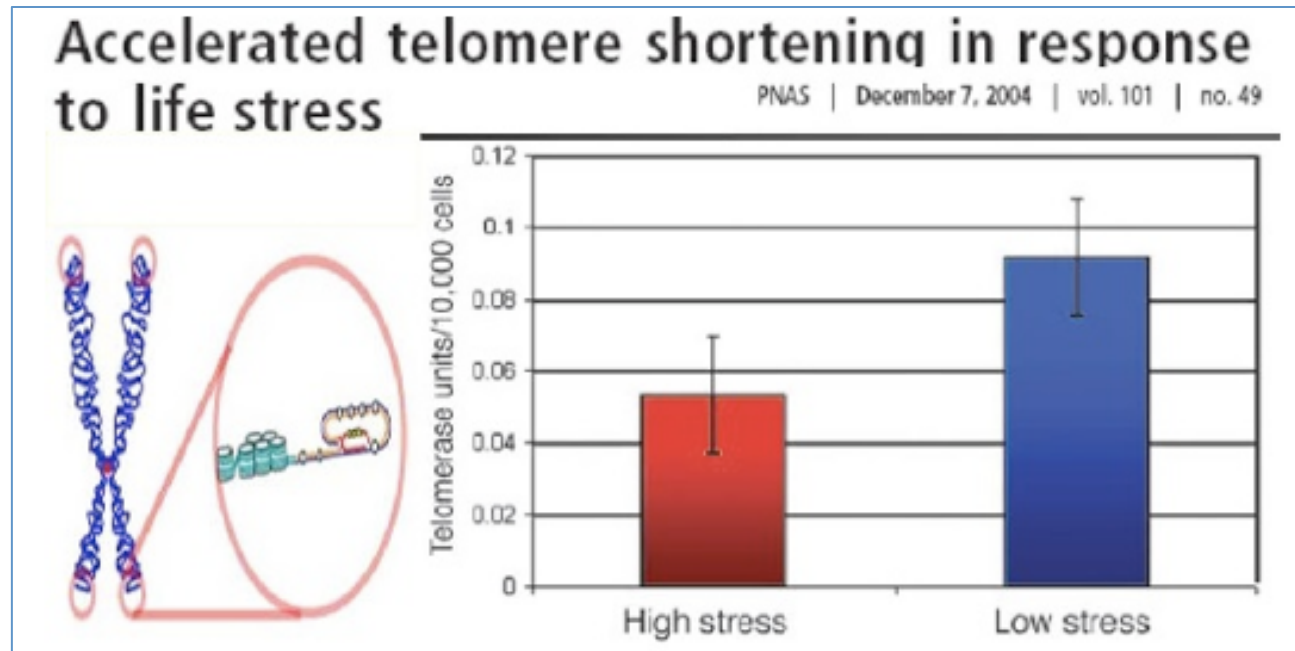
Limitação do Potencial Replicativo: Telomerase

- Esta enzima encontra-se ausente da maioria das células somáticas e, portanto, estas sofrem uma perda progressiva dos seus telómeros.



ENVELHECIMENTO

O **Stress** diário também influencia a função dos telómeros



Bases Moleculares do Cancro

Limitação do Potencial Replicativo: Telomerase

- As células tumorais têm que encontrar uma forma de **prevenir encurtamento dos telómeros**
- o mecanismo que realiza esta função é a reativação da atividade da telomerase.
- A atividade da telomerase foi detectada em mais de 90% dos tumores humanos.

Bases Moleculares do Cancro

Exemplo:

Desenvolvimento de Melanoma

Causas → Alteração de genes que codificam para factores de crescimento específicos de Cresta Neural (tecido embrionário neural/sensorial – percursores: Constituintes de órgãos ‘dos sentidos’ como nariz, pele, olhos, língua, etc)

- Zebrafish

Leonard Zon Lab –Boston -USA

genas



[www.tchlab.org/
video/zonlab](http://www.tchlab.org/video/zonlab)

Bases Moleculares do Cancro

Exemplo:
Melanoma

